

**DIE SCHILDDRÜSENFUNKTION
BEI DER FETTSUCHT UND DIE WIRKUNG
EINER SCHILDDRÜSENHORMONTHERAPIE AUF
DEN FETT- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
FASTENDER ADIPÖSER**

Elmar Strohmeier

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. E. Buchborn

DIE SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI DER FETTSUCHT
UND DIE WIRKUNG EINER SCHILDDRÜSENHORMONTHERAPIE
AUF DEN FETT- UND KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL
FASTENDER ADIPÖSER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elmar Strohmeier
aus München

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. Scriba

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Buchborn

Dekan : Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.8.1976



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

1.	Einleitung	1
2.	Die Aufgaben der	2
3.	Die Aufgaben der	3
4.	Die Aufgaben der	4
5.	Die Aufgaben der	5
6.	Die Aufgaben der	6
7.	Die Aufgaben der	7
8.	Die Aufgaben der	8
9.	Die Aufgaben der	9
10.	Die Aufgaben der	10
11.	Die Aufgaben der	11
12.	Die Aufgaben der	12
13.	Die Aufgaben der	13
14.	Die Aufgaben der	14
15.	Die Aufgaben der	15
16.	Die Aufgaben der	16
17.	Die Aufgaben der	17
18.	Die Aufgaben der	18
19.	Die Aufgaben der	19
20.	Die Aufgaben der	20
21.	Die Aufgaben der	21
22.	Die Aufgaben der	22
23.	Die Aufgaben der	23
24.	Die Aufgaben der	24
25.	Die Aufgaben der	25
26.	Die Aufgaben der	26
27.	Die Aufgaben der	27
28.	Die Aufgaben der	28
29.	Die Aufgaben der	29
30.	Die Aufgaben der	30
31.	Die Aufgaben der	31
32.	Die Aufgaben der	32
33.	Die Aufgaben der	33
34.	Die Aufgaben der	34
35.	Die Aufgaben der	35
36.	Die Aufgaben der	36
37.	Die Aufgaben der	37
38.	Die Aufgaben der	38
39.	Die Aufgaben der	39
40.	Die Aufgaben der	40
41.	Die Aufgaben der	41
42.	Die Aufgaben der	42
43.	Die Aufgaben der	43
44.	Die Aufgaben der	44
45.	Die Aufgaben der	45
46.	Die Aufgaben der	46
47.	Die Aufgaben der	47
48.	Die Aufgaben der	48
49.	Die Aufgaben der	49
50.	Die Aufgaben der	50
51.	Die Aufgaben der	51
52.	Die Aufgaben der	52
53.	Die Aufgaben der	53
54.	Die Aufgaben der	54
55.	Die Aufgaben der	55
56.	Die Aufgaben der	56
57.	Die Aufgaben der	57
58.	Die Aufgaben der	58
59.	Die Aufgaben der	59
60.	Die Aufgaben der	60
61.	Die Aufgaben der	61
62.	Die Aufgaben der	62
63.	Die Aufgaben der	63
64.	Die Aufgaben der	64
65.	Die Aufgaben der	65
66.	Die Aufgaben der	66
67.	Die Aufgaben der	67
68.	Die Aufgaben der	68
69.	Die Aufgaben der	69
70.	Die Aufgaben der	70
71.	Die Aufgaben der	71
72.	Die Aufgaben der	72
73.	Die Aufgaben der	73
74.	Die Aufgaben der	74
75.	Die Aufgaben der	75
76.	Die Aufgaben der	76
77.	Die Aufgaben der	77
78.	Die Aufgaben der	78
79.	Die Aufgaben der	79
80.	Die Aufgaben der	80
81.	Die Aufgaben der	81
82.	Die Aufgaben der	82
83.	Die Aufgaben der	83
84.	Die Aufgaben der	84
85.	Die Aufgaben der	85
86.	Die Aufgaben der	86
87.	Die Aufgaben der	87
88.	Die Aufgaben der	88
89.	Die Aufgaben der	89
90.	Die Aufgaben der	90
91.	Die Aufgaben der	91
92.	Die Aufgaben der	92
93.	Die Aufgaben der	93
94.	Die Aufgaben der	94
95.	Die Aufgaben der	95
96.	Die Aufgaben der	96
97.	Die Aufgaben der	97
98.	Die Aufgaben der	98
99.	Die Aufgaben der	99
100.	Die Aufgaben der	100

FÜR INGELA

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methode	3
III. Untersuchungstechniken und Bestimmungsmethoden	5
III.1. Der intravenöse Glukosetoleranztest	5
III.2. Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test	6
III.3. Die Bestimmung der Glukose	6
III.4. Die Berechnung des k_G -Wertes	6
III.5. Die Bestimmung der Nichtveresterten Fettsäuren	7
III.6. Die Bestimmung des Glycerins	7
III.7. Die Bestimmung des Insulins	8
III.8. Die Bestimmung des Cortisols	9
III.9. Die Bestimmung des Thyreotropen Hormons	9
III.10. Die Bestimmung des Gesamtthyroxins	9
III.11. Die Bestimmung des Gesamttrijodthyronins	9
III.12. Die Bestimmung des Kaliums, des Natriums und der Harnsäure	10
IV. Ergebnisse	11
IV.1. Die Schilddrüsenfunktion	11
IV.2. Ergebnisse der intravenösen Glukosetoleranztests	14
IV.2.1. Die Glukoseassimilation anhand der k_G -Werte	14
IV.2.2. Das Glycerin im Serum	17
IV.2.3. Die Nichtveresterten Fettsäuren im Serum	19
IV.2.4. Das Insulin im Serum	22
IV.3. Gewichtsabnahme	28
IV.4. Kalium, Natrium und Harnsäure im Serum	29
IV.5. Das Nüchtern-Cortisol im Serum (9-Uhr-Wert)	30
V. Diskussion	31
V.1. Bemerkungen zur Methode	31
V.2. Der Fettstoffwechsel	31
V.3. Die Gewichtsabnahme	33
V.4. Glukoseassimilation und Insulin	34

V.5.	Die Schilddrüsenfunktion	35
V.6.	Kalium, Natrium, Harnsäure und Cortisol	36
VI.	Zusammenfassung	37
	Literaturverzeichnis	
	Lebenslauf	

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
c-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
DPN	Diphosphopyridin-Nucleotid
HGH	Wachstumshormon
i.v.GTT	intravenöser Glukosetoleranztest
k_G	Glukoseassimilationskoeffizient
LDH	Lactatdehydrogenase
NADP	Nicotinamid-Dinucleotid-Phosphat
NFS	Nichtveresterte Fettsäuren
PBI	Proteingebundenes Jod
PEP	Phosphoenol-Pyruvat
PK	Pyruvatkinase
SDH	Schilddrüsenhormon
T_3	Trijodthyronin
T_4	Thyroxin
TBG	Thyroxinbindendes Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropes Hormon

I. EINLEITUNG

In unserer Wohlstandsgesellschaft gewinnt das Krankheitsbild der Fettsucht mit seinen konsekutiven Veränderungen im Metabolismus immer mehr an Bedeutung. Sie ist häufig verbunden mit weiteren Erkrankungen wie Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonus und Herzinsuffizienz, Gicht, Gelenksleiden, intertriginöse Hautleiden, Leberleiden, chronische Nierenerkrankungen usw. Deshalb verstärken sich die wissenschaftlichen Bemühungen um Ursachen, Auswirkungen und Therapiemöglichkeiten dieser Krankheit. Von den bereits vorhandenen Forschungsergebnissen seien hier nur kurz genannt: Häufige Koinzidenz mit Hyperlipidämien, erhöhte Nüchterninsulin-Spiegel im Serum in Korrelation zur Größe des Übergewichts, Erhöhung der Insulinausschüttung auf Glukosereiz mit in vielen Fällen verminderter Glukosetoleranz trotz gleichzeitig erhöhter Insulinausschüttung, sowie Erniedrigung von Proteingebundenem Jod und sogenanntem freiem T_3 beim T_3 -in-vitro-Test (3, 22, 37, 44, 46, 50, 58). An Therapiemöglichkeiten werden von den verschiedensten Autoren eine große Anzahl Diäten mit variierendem Kaloriengehalt und abweichender Zusammensetzung des Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettgehalts angeboten (40). Allen Methoden gemeinsam ist das reduzierte Kalorienangebot und die dadurch erhöhte Körperfettmobilisierung, am radikalsten in der absoluten Fastenkur, der sogenannten Nulldiät. Bereits um die Jahrhundertwende wurden experimentell Stoffwechselveränderungen während des Fastens untersucht (2), und BLOOM hat 1959 die ersten Versuche mit totalen Fastenkuren unternommen (4). Seit längerem werden auch Schilddrüsenhormone wegen ihrer lipolytischen Wirkung und ihres serumlipidsenkenden Effekts erfolgreich bei der Therapie der Fettsucht mit Reduktionsdiäten eingesetzt (32).

Ein Teil der Aufgabe dieser Arbeit bestand nun darin, einen unterstützenden Effekt von Schilddrüsenhormonen auf eine kalorienreduzierte Diät, in unserem Fall die Nulldiät, in vivo nachzuweisen. In vitro wurde eine derartige Wirkung bereits durch die Tatsache bestätigt, daß sich unter Gabe von T_3 eine Steigerung des Stoffwechsels und des Sauerstoffverbrauchs als Ausdruck einer erhöhten Lipolyse am isolierten Fettgewebe ergab, während der Glukoseumsatz nicht signifikant zu beeinflussen war. Zudem war diese Steigerung

der Lipolyse bei niedrigsten Insulinkonzentrationen, wie sie auch beim Fasten vorgefunden werden, am deutlichsten ausgeprägt (11, 29, 53). Bereits früher haben PBI- und Werte für das sogenannte freie T_3 im unteren Normbereich zu der Annahme geführt, daß bei Fettsüchtigen eine latent hypothyreote Stoffwechsellage vorliege (55). Ein weiterer Teil dieser Arbeit sollte größere Klarheit über die Schilddrüsenfunktion als mögliche Ursache der Fettsucht bringen. Anlaß dazu war die Tatsache, daß in letzter Zeit mit dem Thyreotropin-Releasing-Hormon-Stimulationstest mit anschließender radioimmunologischer Thyreotropin-Bestimmung und mit der Bestimmung des Serum- T_3 -Spiegels neue bedeutende Techniken in die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik Eingang gefunden haben.

II. METHODE

Die Untersuchung der Schilddrüsenfunktion wurde an 26 Fettsüchtigen - 18 Frauen und 8 Männern - vorgenommen die sich zu einer Nulldiät in stationäre Behandlung begeben hatten. Das mittlere relative Übergewicht im Vergleich zum Idealgewicht ($= (\text{Körpergröße} - 100) \times \frac{9}{10}$) betrug +77,5%. Bei allen Untersuchten war vor der stationären Aufnahme keine Schilddrüsenhormontherapie vorausgegangen. Das Gesamtthyroxin wurde durch die kompetitive Proteinbindungsanalyse bestimmt, das Gesamttrijodthyronin im Serum mit der radioimmunologischen Doppelantikörpermethode. Die Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion der Hypophyse wurde nach Injektion von 200 µg TRH überprüft, wobei das TSH im Serum vor und 30 Minuten nach der Injektion gemessen wurde.

Den Effekt einer unterstützenden Schilddrüsenhormontherapie bei Fastenkuren versuchten wir durch Messung der Glukose-, Glycerin-, Nichtveresterte Fettsäuren- und Insulinspiegel im Serum basal unter Grundumsatzbedingungen sowie 2, 15, 25, 35, 45, 65 und 85 Minuten nach einer glukosestimulierten Insulinsekretion mittels intravenösem Glukosetoleranztest zu ermitteln. Die i.v. GTT's wurden jeweils vor der Nulldiät und in der dritten Woche der Fastenkur vorgenommen. Wir bildeten aus dem oben genannten Patientengut zwei Gruppen, in denen wir Partner gleichen Geschlechts und gleicher Stoffwechselausgangslage (diabetisch - Zwischenbereich - normal) sowie ähnlichen Alters und Ausgangsgewichts einander gegenüberstellten, und erhielten dabei 7 weibliche und 3 männliche Paare. Jeweils ein "Zwillingspartner" wurde während der Fastenkur mit $3 \times 20 \mu\text{g T}_3/\text{die}$ behandelt, während der andere die Nulldiät ohne zusätzliche Schilddrüsenhormontherapie absolvierte. Als klinisches Korrelat des positiven Effekts dieser Therapie verglichen wir schließlich noch den wöchentlichen Gewichtsverlust in beiden Gruppen.

Außerdem überprüften wir jeweils einmal pro Woche die Natrium-, Kalium- und Harnsäurewerte bei unseren Patienten und untersuchten schließlich noch einen bereits früher aufgefallenen Befund: Normale Glukokortikoidsekretion vor Beginn der Nulldiät, überprüft anhand des 9-Uhr-Serumcortisolwertes (39).

Tab. 1: Patientenaufstellung nach Alter, Geschlecht, Gewicht, relativem Übergewicht in % sowie Gruppenzugehörigkeit (SDH-Therapie). a/b = Zwillingspaar.

	Patient	Alter	Geschlecht	Gewicht	rel.Übergewicht	Gruppe
1a	B.M.	52	w	100,7	85	K
2a	S.A.	39	w	103,2	66	K
3a	R.L.	30	w	111,4	95	K
4a	A.T.	27	w	74,7	33	K
5a	P.S.	22	w	99,5	70	K
6a	G.G.	15	w	95,4	79	K
7a	H.M.	35	w	99,0	68	K
8	F.A.	17	w	87,4	34	K
9	L.M.	19	w	76,8	43	K
10a	L.P.	21	m	188,0	165	K
11a	T.W.	33	m	174,7	116	K
12a	G.K.	45	m	118,0	93	K
13	G.L.	41	m	100,7	75	K
14	R.F.	72	m	91,0	28	K
1b	A.M.	37	w	152,6	142	SDH
2b	P.G.	21	w	176,0	144	SDH
3b	S.M.	51	w	93,0	107	SDH
4b	S.J.	61	w	69,0	41	SDH
5b	T.C.	27	w	104,2	65	SDH
6b	S.G.	24	w	90,8	36	SDH
7b	Si.G.	30	w	84,0	33	SDH
8	W.H.	21	w	109,0	95	SDH
9	R.M.	28	w	80,0	24	SDH
10b	W.H.	25	m	180,0	150	SDH
11b	S.H.	28	m	132,7	90	SDH
12b	G.R.	46	m	80,0	38	SDH

III. U N T E R S U C H U N G S T E C H N I K E N U N D B E S T I M M U N G S M E T H O D E N

III.1. Der intravenöse Glukosetoleranztest

Der i.v. GTT wurde jeweils unter Grundumsatzbedingungen morgens zwischen 8 Uhr und 9 Uhr begonnen, nachdem die Patienten mindestens 12 Stunden lang nichts zu sich genommen hatten. Die Blutentnahme erfolgte aus einer gestauten Unterarmvene mittels einer Kanüle ohne Aspiration. Zunächst wurden eine Nüchternblutprobe sowie zwei weitere Proben zur Bestimmung der SDH-Spiegel und des Cortisols gewonnen. Daran anschließend wurde 1 ml/kg Körpergewicht einer 50% Glukoselösung (= 0,5g Glukose/kg Körpergewicht) durch die Kanüle innerhalb von 3-4 Minuten injiziert und mit 20 ml einer physiologischen Kochsalzlösung nachgespült. Anschließend wurde zur Freihaltung der Kanüle eine Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung angehängt. Die weiteren Blutentnahmen erfolgen zu den Zeiten 2, 15, 25, 35, 45, 65 und 85 Minuten post injectionem aus der selben Kanüle, wobei die nach der Stauung zuerst abfließenden Tropfen verworfen wurden. Die bei jeder Entnahme gewonnenen ca. 20 ml Blut wurden sofort nach Ende der Belastung 10 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert. Aus dem gewonnenen Serum bestimmten wir:

NFS
Glycerin
Insulin

und aus den zusätzlich gewonnenen Nüchternblutproben

T_3
 T_4
Cortisol

Jeweils unmittelbar nach der Blutentnahme setzten wir zur Ermittlung des Glukosegehalts, 0,05 ml Blut mittels Mikropipette mit 0,5 ml 0,33% Perchlorsäure an. Der i.v. GTT wurde vor und in der dritten Woche der Nulldiät identisch durchgeführt.

III.2. Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test

Jeweils am Tag vor oder nach dem i.v. GTT führten wir zu einer beliebigen Zeit den TRH-Test durch. Zu diesem Zweck entnahmen wir aus einer gestauten Unterarmvene ohne Aspiration eine Blutprobe für den Ausgangswert und eine weitere 30 Minuten nach Injektion von 200 µg TRH und bestimmten aus dem daraus durch Zentrifugieren gewonnenen Serum das TSH.

III.3. Die Bestimmung der Glukose

Die Glukose wurde aus dem beim i.v. GTT angesetzten Vollblut-Perchlorsäuregemisch nach der Hexokinasemethode im Rahmen der täglichen Routine in unserem Kliniklabor bestimmt (52). Dabei dient das bei den Reaktionen

Glukose + ATP $\xrightarrow{\text{Glukose-6-Phosphorylase}}$ Glukose-6-phosphat + ADP
 Glukose-6-phosphat + NADP $\xrightarrow{\text{Hexokinase}}$ 6-Phosphogluconolacton + NADPH-H⁺
 entstehende farbgebende NADPH + H⁺ als photometrisches Maß für die eingesetzte Menge an Glukose.

III.4. Die Berechnung des k_G-Wertes (12)

Bei logarithmischer Auftragung der Blutzuckerwerte, die man während eines i.v. GTT erhält, gegen die numerisch angegeben Zeit ergibt sich eine Gerade, die wir mit einem Elektronenrechner ermittelten. Daraus wird nun die Halbwertszeit der Injektionsmenge an Glukose abgelesen und der Glukoseassimilationskoeffizient nach folgender Gleichung berechnet:

$$c(t) = c_{(0)} \cdot e^{-kt}$$

wobei $c(t)$ = Glukose in mg/100 ml zur Zeit t
 $c_{(0)}$ = Glukose in mg/100 ml unmittelbar p.i.

Setzt man nun T als Halbwertszeit ein, so ergibt sich:

$$\begin{aligned} 1/2 c_{(0)} &= c_{(0)} \cdot e^{-kT} \\ 1/2 &= e^{-kT} \\ \ln 1/2 &= -kT \\ k &= \ln 2 / T = 0,693 / T \end{aligned}$$

Bei Multiplikation von k mit 100 erhält man die Glukoseassimilation in % pro Minute des Ausgangswertes zum Zeitpunkt der Halbwertszeit.

III.5. Die Bestimmung der Nichtveresterten Fettsäuren

Die quantitative Bestimmung der NFS wurde nach einer kolorimetrischen Methode durchgeführt (13, 16). In einem geschliffenen Reagenzglas werden 5 ml Chloroform und 2,5 ml einer $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ -Triäthanolaminlösung zusammen mit 0,5 ml Serum etwa eine halbe Stunde gleichmäßig in einem dreidimensionalen Schüttler durchmischt und anschließend 15 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert. Dabei verteilt sich der aus Cu^{++} und NFS entstehende lipophile Komplex in der Chloroformphase. Der wäßrige Überstand und eine sich bildende Zwischenschicht von Kupfer-Eiweiß-Seifen werden abgesaugt. Nach Zugabe von 0,5 ml Natrium-diäthylamin-dithiocarbaminat zu 3 ml der Chloroformphase entsteht nun ein neuer gelber Cu^{++} -Indikator-Komplex, dessen Farbintensität proportional der Cu^{++} -Menge und damit auch der NFS-Menge ist. Gemessen wird im Eppendorf-Photometer bei Wellenlänge 436 nm. Die sich ergebenden Werte werden mit einem Standard bekannter NFS-Konzentration verglichen und um einen Leerwert (statt Serum Chloroform) korrigiert. Die Werte errechnen sich zu

$$\text{Extinktion}_{\text{Probe}} \times \frac{\mu\text{Val/l des Standards}}{\text{Extinktion Standard}} = c \mu\text{Val NFS/l}$$

III.6. Die Bestimmung des Glycerins

Die quantitative enzymatische Bestimmung wurde von KREUTZ angegeben (38). In einem Reaktionsgemisch von 2,3 ml Tris-Puffer mit 0,5 ml Serum, 0,03 ml eines LDH/PK Gemisches und 0,2 ml einer ADP-PEP-DPNH-Mischung laufen zunächst folgende Reaktionen ab:

1. $\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{\text{Pyruvatkinase}} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$
2. $\text{Pyruvat} + \text{DPNH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{Lactatdehydrogenase}} \text{Lactat} + \text{DPN}$

Die sich nach Ablauf dieser Reaktion in einem temperierten Küvettenhalter ergebende Extinktion lasen wir im Eppendorf-Photometer bei Wellenlänge 334 nm ab und gaben anschließend zur Auslösung

der Reaktion

3. Glycerin + ATP $\xrightarrow{\text{Glycerokinase}}$ Glycerin-1-phosphat + ADP
 0,02 ml einer Glycerokinaselösung zum Reaktionsgemisch. Das hierbei entstehende ADP startet wieder Reaktion 1 und 2, sodaß die Menge des dabei anfallenden DPN direkt proportional der Menge des im Serum vorhandenen Glycerins ist. Da in der Glycerokinaselösung gewöhnlich etwas Glycerin enthalten ist, muß der sich ergebende Wert noch um einen Leerwert (statt Serum Aqua bidest) korrigiert werden. Die Berechnung der Serumglycerinkonzentration erfolgt nach dem LAMBERT-BEERSchen Gesetz und ergibt sich zu

$$c = \frac{E \times \text{Testvolumen}}{E \times \text{Serummenge} \times \text{Schichtdicke}} \frac{\mu\text{Mol}}{\text{ml}}$$

$$c = \frac{E \times 3,05}{6,09 \times 0,5 \times 1} = E \times 1,0016 \frac{\mu\text{Mol}}{\text{ml}}$$

Unter diesen Bedingungen darf also die Konzentration an freiem Glycerin mit der ermittelten Extinktionsdifferenz gleichgesetzt werden.

III.7. Die Bestimmung des Insulins

Die Bestimmung des immunoreaktiven Insulins im Serum erfolgte nach einer von YALOW und BERSON angegebenen und von HALES und RANDLE modifizierten Isotopenverdünnungsmethode (25, 60). Hier soll nur das Prinzip erläutert werden: Ein bindender Meerschweinchenantikörper gegen Insulin und ein präzipitierender Kaninchenantikörper gegen Meerschweinchenserum werden zusammen inkubiert, sodaß ein vorpräzipitierter Antikörperkomplex entsteht. Der bindende Antikörper unterscheidet nicht zwischen markiertem 125-J-Insulin und nicht markiertem Insulin. Bei der Inkubation von Antikörper, 125-J-Insulin bekannter Konzentration und Serum unbekannten Insulingehalts konkurrieren daher 125-J-Insulin und Seruminsulin um die Bindungsstellen am Antikörper bis zur Einstellung eines Gleichgewichts. Die Ermittlung der Strahlungsaktivität des zugesetzten Tracer-125-J-Insulins in den ausfiltrierten Antikörper-Insulin-Komplexen läßt daher durch Vergleich mit den Werten einer Eichkurve, die mit Insulinlösungen bekannter Konzentration erstellt wird, den Rückschluß auf den Insulingehalt der jeweiligen Serumprobe zu.

III.8. Die Bestimmung des Cortisols

Das Nüchterncortisol wurde nach einer fluorimetrischen Methode von SPENCER-PEETS, modifiziert von GERB und SCRIBA, bestimmt (56,57). Das Cortisol wird mit Dichlormethan aus dem Serum extrahiert und fluorimetrisch mit einem Äthanol-Schwefelsäure-Gemisch nachgewiesen. Als Meßgerät wird ein Spektralphotometer verwendet, dessen erster Monochromator auf 464 nm eingestellt ist; die Bestimmung der Emission erfolgt im Auflichtverfahren bei 522 nm.

III.9. Die Bestimmung des Thyreotropen Hormons

Das TSH wurde mit Hilfe einer von ODELL angegebenen und in unserer Klinik modifizierten Doppelantikörpermethode bestimmt (18, 43). Das Prinzip der Methode wurde bereits bei der Beschreibung der Insulinbestimmung erläutert.

III.10. Die Bestimmung des Gesamtthyroxins

Das Gesamtthyroxin im Serum wurde mit der kompetitiven Proteinbindungsanalyse bestimmt (33). Dabei wird endogenes und zugesetztes Tracer- T_4 quantitativ säulenchromatographisch aus dem Serum extrahiert. Anschließend wird mit einer Lösung von thyroxinbindendem Globulin der jeweilige TBG-gebundene Anteil des T_4 -125-J eluiert, und seine Radioaktivität gemessen. Der dabei erhaltene Wert läßt über eine Eichkurve den Schluß auf das Gesamtthyroxin der eingesetzten Serumprobe zu.

III.11. Die Bestimmung des Gesamtrijodthyronins

Das Gesamtrijodthyronin im Serum wurde mit einer radioimmunologischen Methode bestimmt (33). Nach quantitativer Extraktion des T_3 aus dem Inkubationsansatz (mit Serumprobe und Tracer- T_3) mittels Säulenchromatographie und Inkubation des T_3 -Eluates mit T_3 -Antikörper wird auf den gleichen Säulen die Trennung zwischen gebundenem und freiem Anteil an T_3 vorgenommen. Aus dem dabei durch Messung der Radioaktivität erhaltenen Wert für das Antikörpergebundene T_3 -125-J kann wiederum über eine Eichkurve auf das Gesamtrijodthyronin der jeweiligen Serumprobe geschlossen werden.

III.12. Die Bestimmung des Kaliums, des Natriums und der Harnsäure erfolgte mit den im Hause üblichen Nachweismethoden.

IV. E R G E B N I S S E

IV.1. Die Schilddrüsenfunktion

Die Werte für T_3 , T_4 und Δ TSH sind in Tab. 2 wiedergegeben und in Abb. 1 und 2 dargestellt.

Tab. 2: T_3 , T_4 und Δ TSH vor Beginn einer Nulldiät.

T_3 (ng/100 ml)		T_4 (μ g/100 ml)	Δ TSH (μ U/ml)
		3,2	8,7
124		7,2	13,9
			15,7
148		4,8	1,3
		6,2	3,3
			7,0
97		6,5	4,2
164		5,0	22,8
			11,0
145		6,4	
93		6,3	
122		6,5	2,9
150		5,1	6,9
112		5,1	6,2
115		5,1	14,5
162		4,0	7,4
130		5,6	2,8
		3,8	19,6
130		5,6	10,9
			9,8
96		3,1	3,0
		4,8	4,0
		7,3	6,6
160		4,8	16,4
n	15	20	22
$\bar{x}$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
s	130 $\pm$ 24	5,3 $\pm$ 1,2	9,0 $\pm$ 5,9

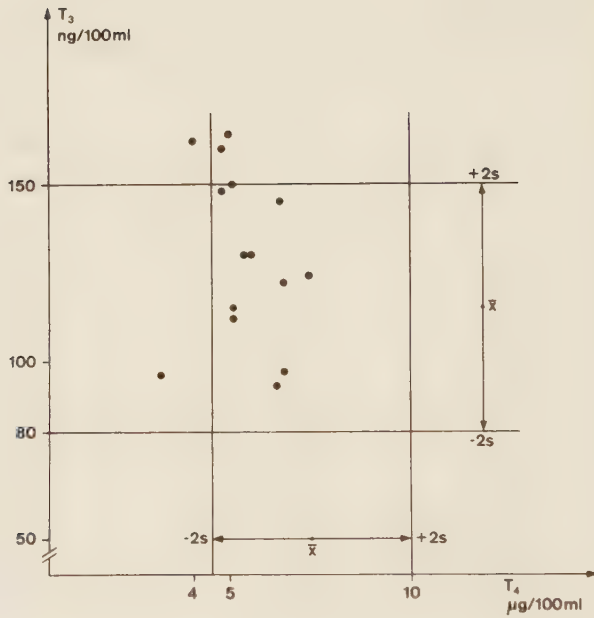


Abb. 1: Gesamttrijodthyroninspiegel bezogen auf den Gesamtthyroxinspiegel derselben Adipösen vor einer Nulldiät. Das Viereck = Normalbereich.

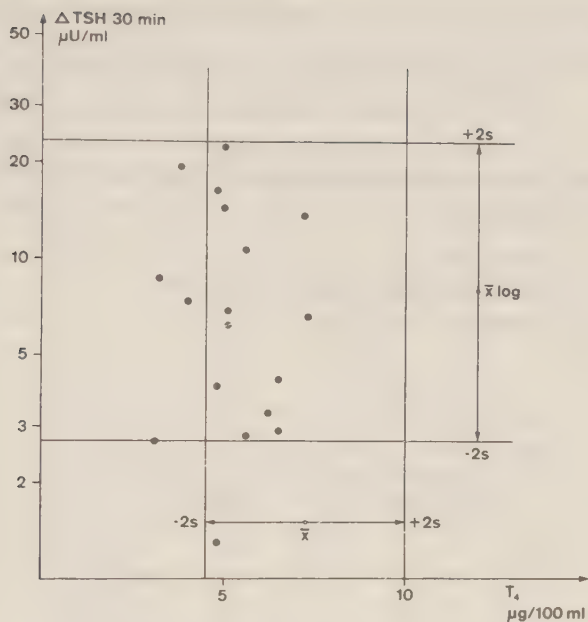


Abb. 2: TSH-Anstieg nach 200 μ g TRH bezogen auf den Gesamtthyroxinspiegel derselben Adipösen vor einer Nulldiät. Das Viereck = Normalbereich.

Das T_3 lag damit im Mittel zwar im Normbereich, der bei uns mit 80 - 150 ng/100 ml angegeben wird, war jedoch im Student-Test mit einer Signifikanz von $p < 0,025$ deutlich gegenüber dem Normmittelwert (116 ± 18 ng/100 ml) erhöht. Das Gesamtthyroxin zeigte sich gegenüber dem Normmittelwert ($6,7 \pm 1,3$ μ g/100 ml) hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,0005$), lag aber ebenfalls noch im Normbereich von 4,5 - 10 μ g/100 ml. Keine signifikante Differenz zur Norm ergab sich für den TSH-Anstieg nach 200 μ g TRH. Hier liegt der Normbereich in unserer Klinik zwischen 2,7 und 23,6 μ U/ml und der Normmittelwert bei $9,3 \pm 5,1$ μ U/ml.

IV.2. Ergebnisse der intravenösen Glukosetoleranztests.

IV.2.1. Die Glukoseassimilation anhand der k_G -Werte

In Abb. 3 sind die k_G -Werte unserer Patienten getrennt nach Kontroll- und SDH-Gruppe graphisch dargestellt. Wir hielten uns dabei an das von DIETERLE angegebene Schema (14):

erhöhte Werte: $k_G > 2,95$
 Normbereich : $2,95 > k_G > 1,10$
 Gesamtbereich: $1,10 > k_G > 0,98$
 Diabetes : $0,98 > k_G$

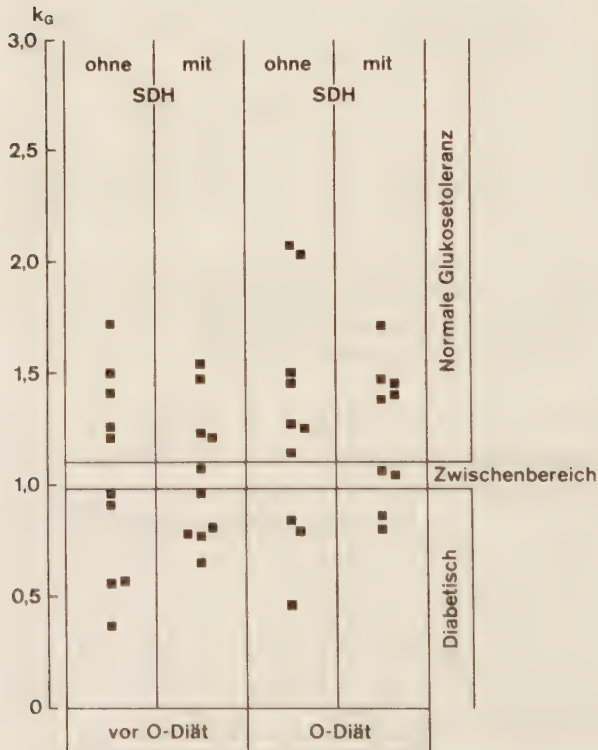


Abb. 3: k_G -Werte der einzelnen Patienten getrennt nach Kontroll- und SDH-Gruppe vor und in der dritten Woche einer Nulldiät

Das Verhalten der Glukoseassimilation (k_G -Werte) im Verlauf der Nulldiät ist - nun getrennt nach Diabetikern und Patienten mit normaler Glukosetoleranz vor der Nulldiät - aufgeführt in Tab. 3 und Abb. 4.

Tab. 3: k_G -Werte vor und in der dritten Woche einer Nulldiät getrennt nach Patienten mit normaler Glukosetoleranz und Diabetikern.

		vor Nulldiät	Nulldiät
Normale	n	10	9
	$\bar{x} \pm s$	$1,36 \pm 0,20$	$1,22 \pm 0,47$
Diabetiker	n	10	10
	$\bar{x} \pm s$	$0,74 \pm 0,19$	$1,30 \pm 0,39$

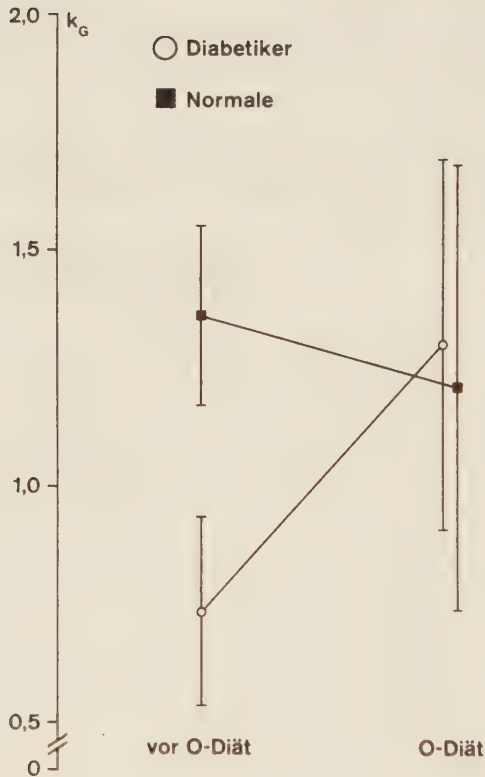


Abb. 4: Verhalten der k_G -Werte getrennt nach Patienten mit normaler Glukosetoleranz und Diabetikern vor und in der dritten Woche einer Nulldiät.

Es zeigte sich in der dritten Woche der Nulldiät ein deutlicher und im Student-Test mit $p < 0,0025$ hochsignifikanter Anstieg des k_G -Mittelwertes der diabetischen Gruppe bis in den Normbereich, während der Mittelwert der Patienten mit normaler Glukosetoleranz zwar leicht fiel, jedoch ebenfalls noch im Normbereich lag und sich statistisch vom Wert vor der Nulldiät nicht unterschied. Bei zwei Patienten, deren Glukosetoleranz 4 Wochen nach Beendigung der Nulldiät erneut mittels i.v. GTT überprüft wurde, ergab sich

eine Verbesserung des k_G -Wertes gegenüber dem Wert vor der Null-diät um etwa 0,1.

IV.2.2. Das Glycerin im Serum

Das Verhalten des Glycerins im Verlauf der i.v.GTT's vor und wäh-
rend der Nulldiät ist in Tab. 4 und Abb. 5 angegeben.

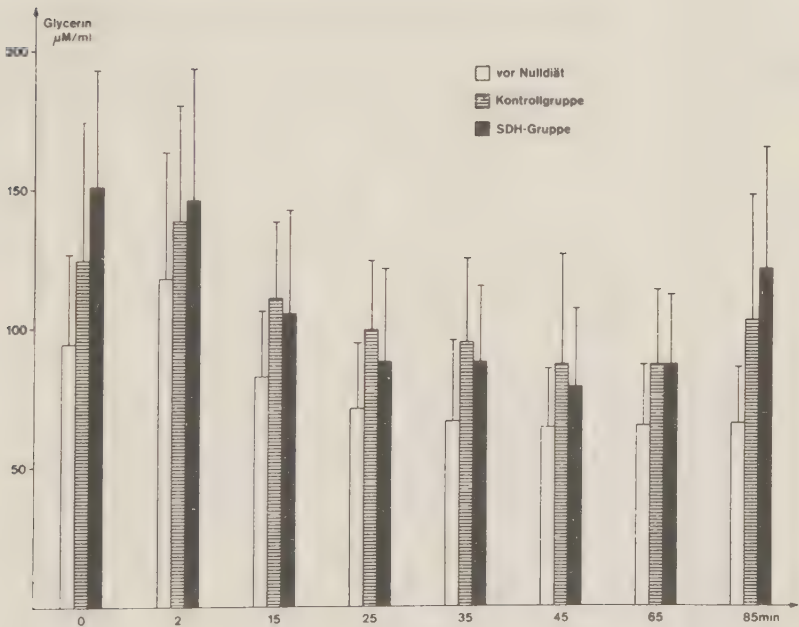


Abb. 5: Serumglycerinspiegel bei i.v. GTT vor und in der dritten Woche einer Nulldiät.

Tab. 4: Mittlere Glycerinkonzentration ($\mu\text{M}/\text{ml}$) im Serum im Verlauf eines i.v. GTT vor und in der dritten Woche einer Nulldiät. Die Werte während der Nulldiät sind nach Kontroll- und SDH-Gruppe aufgeschlüsselt.

vor Nulldiät								
min	0	2	15	25	35	45	65	85
n	20	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x} \pm s$	94,3 $^{+32,2}$	118,2 $^{+45,7}$	83 $^{+23,5}$	71,6 $^{+23,7}$	67 $^{+29,3}$	64,7 $^{+21,4}$	65,2 $^{+22,6}$	66,1 $^{+20,5}$
	Kontrollgruppe während Nulldiät							
min	0	2	15	25	35	45	65	85
n	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x} \pm s$	124,4 $^{+49,9}$	138,8 $^{+41,9}$	111,3 $^{+27,6}$	99,9 $^{+25,1}$	95,7 $^{+30,4}$	92,7 $^{+34,6}$	87,6 $^{+26,9}$	103,5 $^{+45,4}$
	SDH-Gruppe während Nulldiät							
min	0	2	15	25	35	45	65	85
n	10	10	10	10	10	10	10	10
$\bar{x} \pm s$	150,8 $^{+42,4}$	146,5 $^{+47,4}$	105,8 $^{+37,4}$	88,5 $^{+33,8}$	88,4 $^{+27,5}$	79,6 $^{+28,4}$	87,7 $^{+24,9}$	121,9 $^{+44,3}$

Die Glycerinkonzentrationen im Serum waren in beiden Gruppen während der Nulldiät gegenüber den Werten vor der Nulldiät deutlich erhöht. Hinsichtlich der Glycerinspiegel im i.v.GTT während der Nulldiät zeigten die beiden Gruppen ein unterschiedliches Verhalten: Die Glycerinkonzentrationen der SDH-Gruppe lagen zu Beginn der Belastung im Mittel deutlich über denen der Kontrollgruppe und sanken im weiteren Verlauf darunter, ehe sie sich gegen Ende des GTT anglichen und sie schließlich wieder deutlich übertrafen. Das Ausgangsniveau wurde dabei jedoch nicht wieder erreicht. Statistisch war dieses unterschiedliche Verhalten nicht zu sichern.

IV. 2.3. Die Nichtveresterten Fettsäuren im Serum

Das Verhalten der NFS im Verlauf der i.v.GTT's vor und während der Nulldiät ist in Tab. 5 und Abb. 6 wiedergegeben.

Tab. 5: Mittlere NFS-Konzentrationen ($\mu\text{Val/l}$) im Serum im Verlauf eines i.v.GTT vor und in der dritten Woche einer Nulldiät. Die Werte während der Nulldiät sind nach Kontroll- und SDH-Gruppe aufgeschlüsselt.

vor Nulldiät										
min	0	2	15	25	35	45	65	85		
n	20	20	20	20	20	20	20	20		
$\bar{x} \pm s$	601 ⁺¹⁶⁴	691 ⁺²²⁰	515 ⁺¹⁷⁸	370 ⁺¹⁵⁷	306 ⁺¹⁷²	248 ⁺⁹²	204 ⁺⁶³	185 ⁺⁶⁴		
Kontrollgruppe während Nulldiät										
min	0	2	15	25	35	45	65	85		
n	10	10	10	10	10	10	10	10		
$\bar{x} \pm s$	1191 ⁺³⁵⁷	1208 ⁺²⁸⁹	1118 ⁺²⁹³	946 ⁺²⁹⁷	818 ⁺²⁹¹	709 ⁺²⁷⁶	620 ⁺²⁵⁰	654 ⁺²⁹⁶		
SDH-Gruppe während Nulldiät										
min	0	2	15	25	35	45	65	85		
n	10	10	10	10	10	10	10	10		
$\bar{x} \pm s$	1145 ⁺⁴⁰¹	1044 ⁺³¹²	888 ⁺⁴¹¹	662 ⁺³⁴⁸	534 ⁺²⁹⁷	472 ⁺²⁷²	466 ⁺²¹⁸	548 ⁺³⁰⁵		

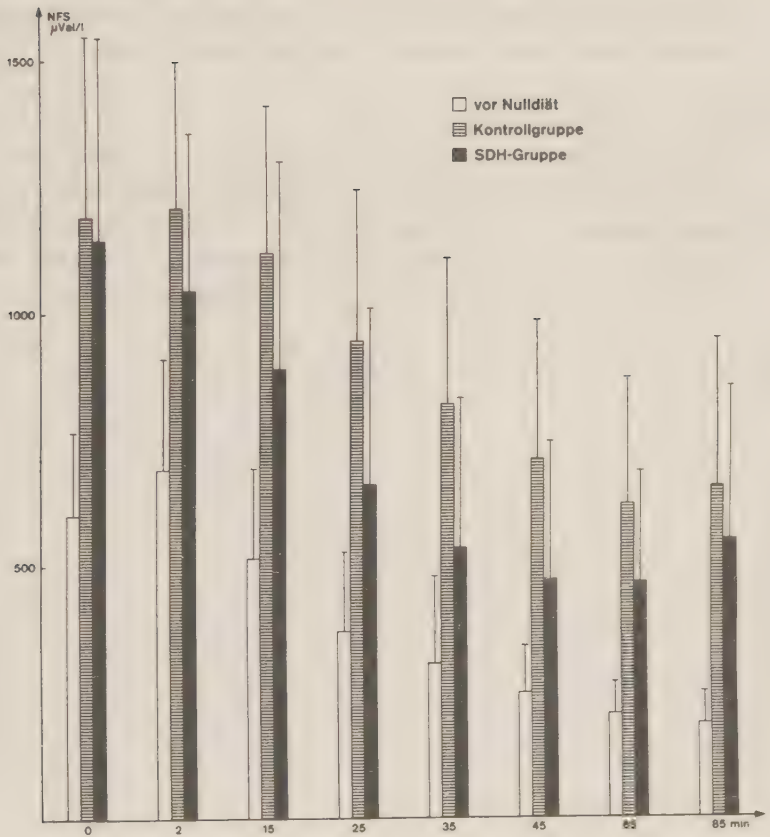


Abb. 6: Serum-NFS-Spiegel bei i.v.GTT vor und in der dritten Woche einer Nulldiät.

Ähnlich dem Glycerin lagen die NFS-Spiegel im Serum in beiden Gruppen während der Nulldiät höher als die entsprechenden Werte vor der Nulldiät. Ein Unterschied zum Verhalten des Glycerins zeigte sich aber insofern, als die NFS-Werte der SDH-Gruppe während der Nulldiät durchwegs unter denen der Kontrollgruppe lagen, am wenigsten deutlich allerdings zu Beginn und beim Wiederanstieg am Ende der Belastung. Auch dieses unterschiedliche Verhalten beider Gruppen konnte statistisch nicht gesichert werden.

IV.2.4. Das Insulin im Serum

Die Werte für das Insulin im Verlauf der i.v.GTT's sind in Tab. 6 und den Abb. 7, 8, 9 und 10 dargestellt. Dabei wurde folgende Aufschlüsselung vorgenommen: Patienten mit normaler Ausgangsglukosetoleranz vor und während der Nulldiät, Diabetiker vor und während der Nulldiät, Kontroll- und SDH-Gruppe während der Nulldiät.

Tab. 6: Mittlere Insulinkonzentrationen ($\mu\text{U/ml}$) im Serum im Verlauf eines i.v. GTT vor und während einer Nulldiät getrennt nach Patienten mit normaler Glukosetoleranz und Diabetikern; mittlere Insulinkonzentrationen während der Nulldiät, getrennt nach Kontroll- und SDH-Gruppe.

Patienten mit normaler Glukosetoleranz									
	min	0	2	15	25	35	45	65	85
vor	n	10	10	10	10	10	10	10	10
Nulldiät	$\bar{x} \pm s$	15 ± 5	102 ± 79	90 ± 80	72 ± 54	61 ± 39	61 ± 38	52 ± 27	46 ± 21
Nulldiät	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x} \pm s$	14 ± 6	73 ± 31	81 ± 91	80 ± 108	56 ± 72	39 ± 34	24 ± 10	24 ± 14
Diabetiker									
	min	0	2	15	25	35	45	65	85
vor	n	10	10	10	10	10	10	10	10
Nulldiät	$\bar{x} \pm s$	22 ± 15	45 ± 55	62 ± 62	93 ± 101	96 ± 120	72 ± 60	104 ± 101	91 ± 86
Nulldiät	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x} \pm s$	15 ± 9	120 ± 148	99 ± 118	67 ± 59	59 ± 77	49 ± 54	47 ± 50	36 ± 36
Kontrollgruppe/SDH-Gruppe während Nulldiät									
	min	0	2	15	25	35	45	65	85
Kontroll- gruppe	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x} \pm s$	14 ± 6	62 ± 38	75 ± 94	75 ± 109	54 ± 74	41 ± 36	28 ± 12	21 ± 9
SDH- gruppe	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	$\bar{x} \pm s$	15 ± 9	131 ± 142	106 ± 115	72 ± 57	61 ± 75	47 ± 53	43 ± 52	38 ± 38

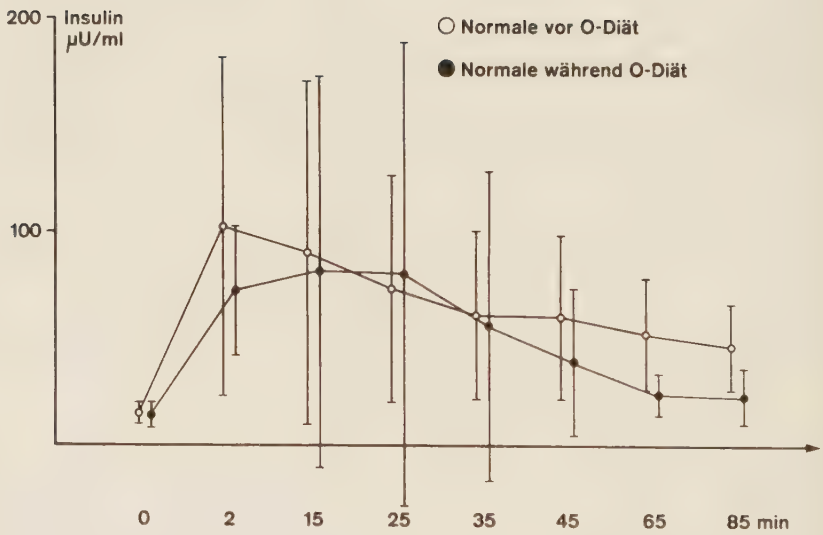


Abb. 7: Seruminsulinspiegel während i.v. GTT: Patienten mit normaler Glukosetoleranz vor und in der dritten Woche einer Nulldiät.

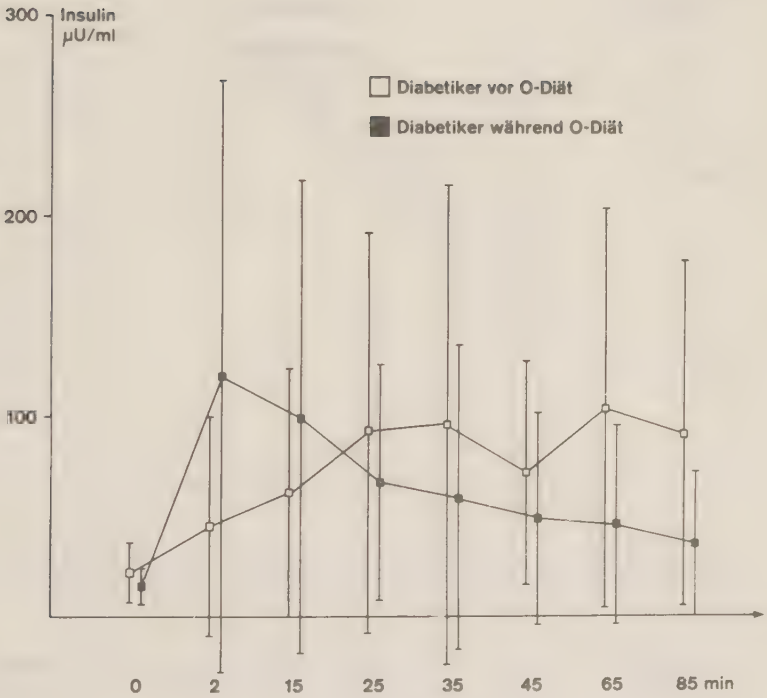


Abb. 8: Seruminsulinspiegel während i.v.GTT: Diabetiker vor und in der dritten Woche einer Nulldiät.

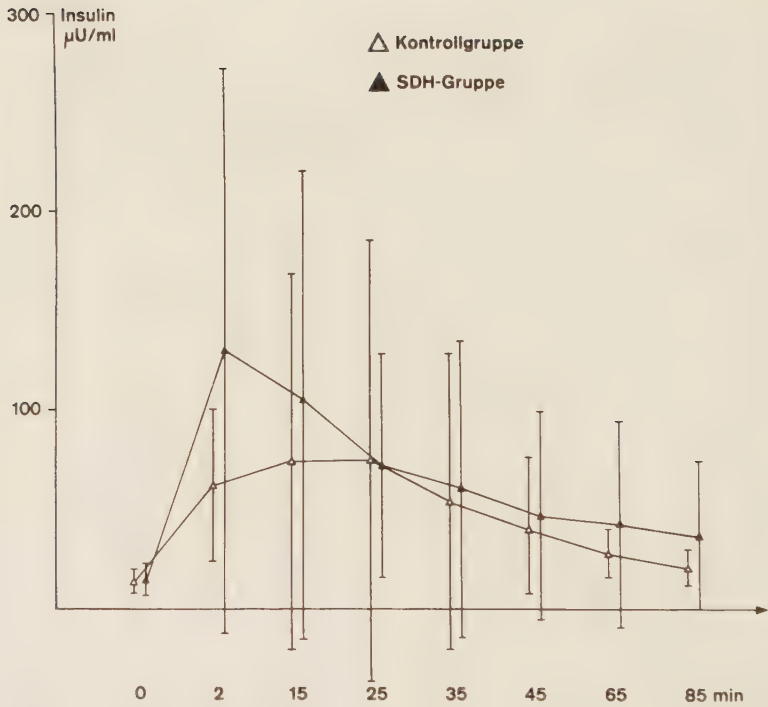


Abb. 9: Seruminsulinspiegel während i.v. GTT: Kontroll- und SDH-Gruppe in der dritten Woche einer Nulldiät.

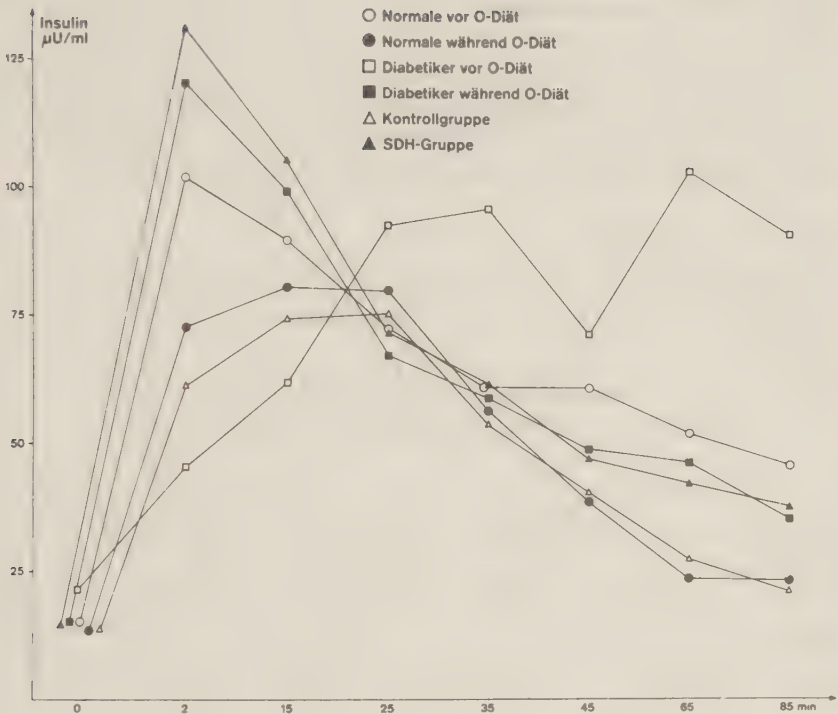


Abb. 10: Gegenüberstellung der Seruminsulinspiegel unserer Adipösen nach obiger Aufschlüsselung in einem Diagramm.

Es fällt auf, daß sich die glukoseinduzierte Insulinsekretion in den Gruppen - normale Glukosetoleranz - Diabetiker - unterschiedlich verhält. Bei den Diabetikern erreicht das Insulin im Serum während der Nulldiät bereits in der zweiten Minute die höchste Konzentration und fällt danach gleichmäßig ab, während vor der Nulldiät ein langsamer Anstieg bis zur 25. Minute und das Fehlen eines Abfalls gegen Ende der Belastung zu verzeichnen war. Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten mit normaler Glukosetoleranz den verzögerten Anstieg der Insulinsekretion bei der Bela-

stung während der Nulldiät und eine adäquate Insulinantwort vor der Nulldiät. Schließlich ist noch bemerkenswert, daß in der SDH-Gruppe die mittleren Insulinkonzentrationen bei der Belastung während der Nulldiät mit Ausnahme zweier Werte (0',25') über denen der Kontrollgruppe lagen. Statistisch waren alle diese Ergebnisse wegen der hohen Streubereiche jedoch nicht zu sichern, ebenso wenig wie der gegenüber den Patienten mit normaler Glukosetoleranz erhöhte Nüchterninsulinwert der Diabetiker vor der Nulldiät.

IV.3. Gewichtsabnahme

Die Gewichtsabnahme unserer Patienten im Verlauf der ersten vier Wochen der Nulldiät ist in Tab. 7 und Abb. 11 dargestellt.

Tab. 7: Mittlere Gewichtsabnahme in kg zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4 Wochen nach Beginn der Nulldiät.

		1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
Kontroll- gruppe	n	12	12	10	8
	$\bar{x} \pm s$	4,18 $\pm$ 0,91	7,34 $\pm$ 1,40	9,65 $\pm$ 1,95	11,68 $\pm$ 2,02
SDH- Gruppe	n	12	12	11	10
	$\bar{x} \pm s$	4,39 $\pm$ 1,33	8,08 $\pm$ 1,72	10,87 $\pm$ 2,32	13,12 $\pm$ 2,05

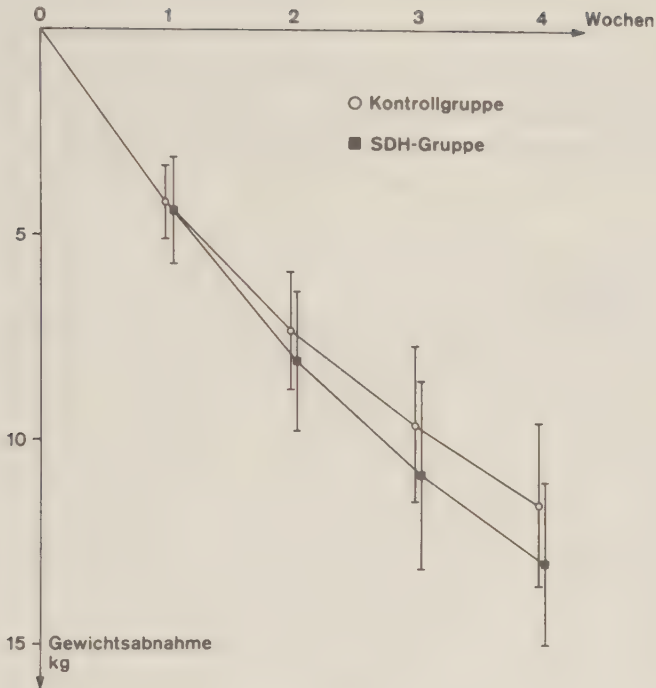


Abb. 11: Gewichtsabnahme während einer Nulldiät.

Es zeigte sich ab der zweiten Woche der Nulldiät eine größere Gewichtsabnahme in der mit SDH behandelten Gruppe, die sich jedoch im Student-Test als nicht signifikant herausstellte.

IV.4. Kalium, Natrium und Harnsäure im Serum

Kalium und Natrium im Serum lagen bei unseren Patienten durchwegs im Bereich der Norm, wobei Kalium jedoch bei nahezu allen Patienten substituiert wurde. Die Werte für die Harnsäure lagen vor Beginn der Nulldiät bis zum Einsetzen einer Allopurinol-Therapie im Mittel auf einen Wert von 10,6 mg/100 ml.

IV.5. Das Nüchtern-Cortisol im Serum (9-Uhr-Wert)

Die mittlere Nüchtern-Cortisol-Konzentration im Serum lag bei 13 von uns untersuchten Adipösen mit $16,4 \pm 8,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ innerhalb des in unserer Klinik gültigen Normbereichs von $9 - 32 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

Die Cortisolwerte sind im einzelnen in Abb. 12 gegen das relative Übergewicht in % der selben Patienten aufgetragen.

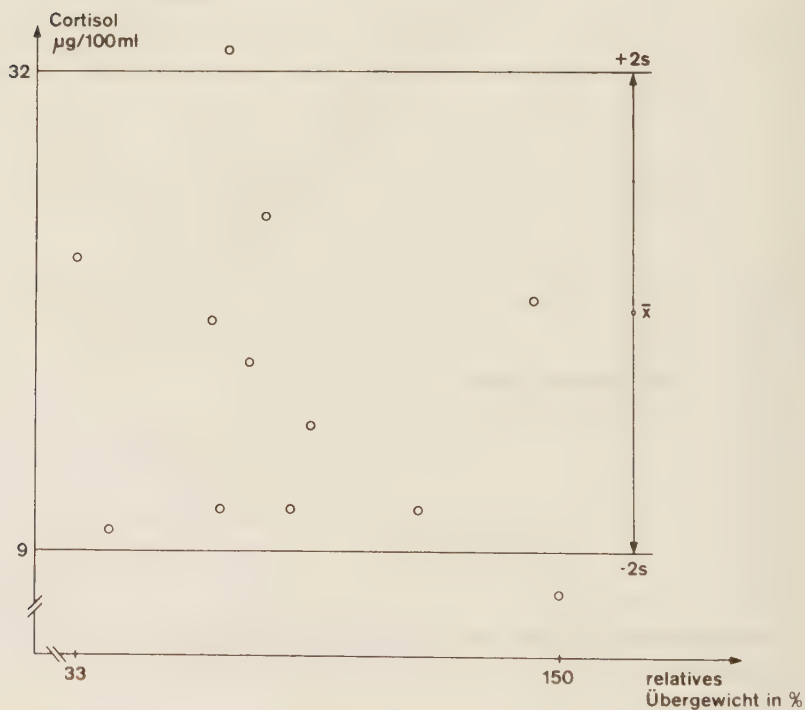


Abb. 12: Nüchterncortisolwerte und relatives Übergewicht in % bei 13 Adipösen vor einer Nulldiät.

V. DISKUSSION

V.1. Bemerkungen zur Methode

Mit der Bestimmung von Gesamttrijodthyronin und Gesamtthyroxin im Serum stehen gute Methoden zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion zur Verfügung, die eine Aussage über die Hormonsekretion zulassen. Das gleiche gilt für den TRH-Test als Verfahren zur Beurteilung der übergeordneten Hypophysenfunktion.

Bei der Beurteilung der Stoffwechselvorgänge und des Einflusses der SDH-Therapie sind einige kritische Anmerkungen im voraus angebracht. So läßt unsere Untersuchung die Rolle des anerkannt wirksamsten lipolytischen Hormons, des Adrenalins, unberücksichtigt, da es sich einer exakten Verlaufskontrolle entzieht. Es ist aber sicher so, daß bei den Venenpunktionen, die zu Beginn, häufig aber auch im Verlauf der i.v.GTT's, erforderlich waren, gerade dieses Hormon die Wirkung der anderen von uns zu beurteilenden Hormone entscheidend überlagert oder beeinflusst hat. Es ist auch zu bedenken, daß unter klinischen Bedingungen immer mit Diätfehlern zu rechnen ist, die möglicherweise auch unsere Ergebnisse entscheidend verändert haben. Wir versuchten jedoch dieses Problem möglichst weitgehend zu umgehen, indem wir Patienten mit bekanntgewordenen Diätfehlern aus unserem Patientengut eliminierten.

V.2. Der Fettstoffwechsel

Der Fettstoffwechsel unterliegt Einflüssen verschiedenster Art und stellt ein sehr komplexes Geschehen dar. Besonders die Rolle der beteiligten Hormone ist Gegenstand intensiver Forschungen und hat bereits zu einer Vielzahl von Ergebnissen geführt, die sich zu folgendem Konzept zusammenfassen lassen: Einer ganzen Reihe von Hormonen mit lipolytischem Effekt wie Adrenalin, SDH, HGH, ACTH u.a. steht als einziges bedeutendes Hormon mit entgegengesetzter, also lipogenetischer bzw. antilipolytischer Wirkung das Insulin gegenüber (6, 11, 23, 29, 42, 59). Man nimmt nun an, daß dem gemeinsamen lipolytischen Effekt, den die obengenannten Hormone trotz ihrer unterschiedlichen Struktur und Stoffklassenzugehörigkeit besitzen, auch ein gemeinsames Prinzip zugrundeliegt. Es besteht nach BUTCHER

darin, daß alle diese Hormone auf Adenylzyklasesysteme einwirken und über eine dadurch erhöhte intrazelluläre Konzentration an cyclischem Adenosinmonophosphat eine Lipolysesteigerung hervorrufen (10). Die Rolle des c-AMP als sekundärem Überträgerstoff für eine große Anzahl von Stoffwechselvorgängen besteht in unserem Fall darin, einen positiven Einfluß auf die Aktivität der Triglyceridlipase auszuüben, wie ihn mehrere Autoren bereits beschrieben haben (8, 10, 42, 54). Während aber z.B. das Adrenalin die Adenylzyklase direkt stimuliert, scheint das einzige SDH mit lipolytischer Wirkung, das T_3 , lediglich das Adenylzyklasesystem für andere Hormone zu sensibilisieren (11, 47). Die gegenseitige Beeinflussung der Hormone untereinander wird schließlich noch dadurch kompliziert, daß auch α - und β -adrenerge Rezeptoren in das Fettstoffwechselgeschehen miteinbezogen sind: Verschiedene Autoren haben nachgewiesen, daß die Stimulation α -adrenerger Rezeptoren - möglicherweise über eine Syntheseverminderung von c-AMP - die Lipolyserate verringert, während durch β -Stimulation das Gegenteil erreicht wurde (7, 9, 24, 48). Über das gemeinsame Wirkungsprinzip der direkten Beeinflussung der Adenylzyklase hinaus gibt es noch eine Reihe anderer Ansatzpunkte für einen hormonbedingten lipolytischen Effekt. So führte JEANRENAUD aus, daß die Lipolyse über eine Verminderung des intrazellulären Kaliumgehalts mit der Folge einer erhöhten Glukoseutilisation und einer dadurch verminderten Aktivität der Adenylzyklase limitiert sein könnte (35). Andere Autoren fanden eine adrenalininduzierte Erhöhung des Glukoseeinstroms in die Zelle (5), was wiederum eine verstärkte Glycerinfreisetzung (17) bzw. eine Minderung des antilipolytischen Effekts von Insulin (26) zur Folge hat. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß die SDH nicht nur den Stoffwechsel in der Zelle, sondern auch Fettstoffwechselparameter im Serum beeinflussen können, ihr genauer Wirkungsmechanismus aber in diesem Fall nicht bekannt ist. Was nun das Insulin als einzig relevanten Antagonisten der hormoninduzierten Lipolyse angeht, so scheint seine Bedeutung nicht in einer direkten Beeinflussung der c-AMP-Syntheserate zu liegen als vielmehr in einer Verhinderung der Wirkung lipolytischer Hormone am Enzymsystem der Adenylzyklase und in Änderungen der Zellmembraneigenschaften sowie in einer Aktivierung der Phosphodiesterase und dem

dadurch verstärkten Abbau von c-AMP (20, 28, 36).

Wir untersuchten nun den Fettstoffwechsel bei unseren Patienten anhand der Glycerin- und NFS-Spiegel im Serum. Dabei zeigte sich der erwartete Anstieg während des Fastens als Ausdruck der Bereitstellung von Energie durch Fettabbau. Die Glycerinspiegel der mit SDH behandelten Gruppe lagen bei gleichzeitig niedrigen Insulinwerten im Mittel höher als die der Kontrollgruppe, während sie sich nach Stimulation des Insulins durch Glukoseinfusion einander anglichen. Dieser Befund läßt sich in Verbindung mit dem oben Ausgeführten so deuten: Die Richtigkeit des Konzepts einer unterstützenden SDH-Therapie beweisen die gegenüber der Kontrollgruppe erhöhten Glycerinwerte als Zeichen einer erhöhten Lipolyserate. Daß dieser Effekt nur bei niedrigen Insulinkonzentrationen, wie sie allerdings gewöhnlich beim Fasten vorliegen, erkennbar ist, verwundert ebenfalls nicht, da er ja durch das Insulin antagonisiert wird. Zusätzlich sei noch angemerkt, daß die mittleren Insulinwerte während der Glukosebelastung in der SDH-Gruppe ebenfalls höher lagen als in der Kontrollgruppe, was auch dazu beigetragen haben dürfte, daß der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ist. Die NFS-Spiegel verhielten sich grundsätzlich anders: Hier lagen die Werte der SDH-Gruppe durchwegs unter denen der Kontrollgruppe. Abgesehen davon, daß auch hier das Insulin teilweise mitverantwortlich sein dürfte, bietet sich auch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit an: Die gemessenen NFS-Werte stellen natürlich nur eine Resultante aus Entstehung und Weiterverwertung der Fettsäuren dar. Es ist also anzunehmen, daß die anfallenden NFS zu einem großen Teil sofort weiterverbrannt werden - möglicherweise unter SDH-Einfluß sogar verstärkt -, eine Hypothese, die in Untersuchungen von SANDHOFER et al. bereits eine Bestätigung gefunden hat (51).

V.3. Die Gewichtsabnahme

Versuche, mit einer SDH-Therapie eine erhöhte Gewichtsreduktion zu erzielen, wurden bereits häufig unternommen. So wies z.B. SABEH 1965 nach, daß unter einer Therapie mit größeren Mengen Thyreoidea sicca während der Nulldiät eine deutlich vermehrte Gewichtsabnahme gegenüber einer Kontrollgruppe zu erreichen war (49). Ähnliche

Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren mit SDH-Präparaten unterschiedlicher Zusammensetzung und Dosierung erzielt (32). Unser Konzept unterschied sich von dem der oben genannten Autoren nun aber dadurch, daß wir nicht hohe Dosen SDH substituierten, was zu thyreotoxischen Erscheinungen wie Tachykardien etc. geführt hatte, sondern mit physiologischen Mengen an T_3 arbeiteten. Dennoch sahen wir ab der zweiten Woche der Fastenkur eine kontinuierliche Mehrabnahme bei der SDH-behandelten Gruppe. Daß dieser Befund jedoch ebenfalls statistisch nicht zu sichern war, ergibt sich aus bereits genannten Gründen. Es sei hier noch kurz erwähnt, daß sich in einer anderen Studie in unserer Klinik, deren Therapieform sich in Art und Dosierung des SDH-Präparates von der unsrigen unterschied, ein ähnliches Ergebnis statistisch sichern ließ (39).

V.4. Glukoseassimilation und Insulin

Mit unseren Untersuchungen der Glukoseassimilation anhand des k_G -Wertes konnten wir frühere Studien bestätigen (1, 34, 39). Auch bei uns zeigte sich eine Verbesserung der Glukosetoleranz der Patienten mit diabetischer Stoffwechselausgangslage, während sich bei den Patienten mit normaler Glukoseassimilation vor der Nulldiät im Mittel der k_G -Wert verschlechterte. Diese Befunde gehen konform mit dem Verhalten des Insulins im Verlauf der i.v.GTT's. Während nämlich die Diabetiker bei der Belastung während der Nulldiät eine zeitlich adäquate Insulinausschüttung erreichten, zeigte sich bei den Normalpersonen ein verspäteter Anstieg des Insulins auf Glukosereiz, wie er nach Untersuchungen von ANDERSON und HERMAN zu erwarten war (1). Das Insulinverhalten bei den Diabetikern läßt sich mit einer Erholung des Inselapparates während der Nulldiät erklären und bestätigt auch andere Untersuchungen (21, 37), die ebenfalls eine zeitlich adäquate Insulinausschüttung mit Werten, die allerdings wie bei uns über die Norm erhöht waren, ergaben. Nicht bestätigen konnten wir dagegen eine Studie von KREISBERG et al., die eine Veränderung der Nüchterninsulinspiegel im Sinne einer Erhöhung während des Fastens feststellten (37). Unsere Patienten zeigten mit Ausnahme der diabetischen Gruppe, die vor der Nulldiät einen erhöhten Wert aufwies, eine identische Nüchterninsulinsekretion vor und während des Fastens.

V.5. Die Schilddrüsenfunktion

Es ist nach den bisherigen Ausführungen leicht einzusehen, daß der Schilddrüsenfunktion im Zusammenhang mit dem Fettstoffwechsel und damit den Entstehungsmöglichkeiten einer Adipositas eine wichtige Rolle zukommt. SCRIBA et al. haben z.B. bei euthyreoten adipösen Patienten im Mittel einen subnormalen Wert für das PBI und eine Erhöhung der T_3 -125-J-Bindung an Proteine gefunden, was die Annahme einer diskret hypothyreoten Stoffwechsellage nahelegte (55). Dabei ist jedoch zu bedenken, daß diese Untersuchungen eine präzise Aussage über den tatsächlichen Gehalt an T_3 und T_4 im Serum nicht zulassen, zumal - wie HOLLANDER et al. zeigten - NFS Schilddrüsenhormone aus den Proteinbindungen kompetitiv verdrängen und gerade NFS bei Adipösen in höherer Konzentration vorliegen (31). RABINOWITZ und MYERSON stellten fest, daß bei Adipösen die J-131- T_3 -Halbwertszeit geringer als bei Normalpersonen ist und fanden bei der selben Gruppe die T_3 -Levels im Fettgewebe auf ein Viertel der Norm reduziert (45). Gleichzeitig mit uns untersuchten auch andere Autoren das Verhalten von TSH nach Stimulation der Hypophyse mit TRH (19, 30, 41), zusätzlich aber auch die konsekutive T_4 -Sekretion der Schilddrüse (41). Dabei wurde in Bezug auf die TSH-Ausschüttung zwischen normalen und adipösen Personen kein Unterschied gefunden. Dagegen war die T_4 -Antwort in der adipösen Gruppe vermindert, was u.a. mit einer verminderten Sensibilität der Schilddrüse auf TSH erklärt werden könnte.

Wir fanden in Übereinstimmung damit, daß der TRH-Test bei Adipösen der Norm entsprechende TSH-Werte erbringt, und damit eine mögliche Schilddrüseninsuffizienz nicht bereits auf einem übergeordneten Niveau ihre Ursache hat. Außerdem läßt dieses Ergebnis auf eine euthyreote Stoffwechsellage bei unseren Patienten schließen. Unsere Ergebnisse für das Gesamttrijodthyronin und Gesamtthyroxin im Serum scheinen ebenfalls dagegen zu sprechen, daß eine Mitursache für die Adipositas in einer verminderten Sekretionsleistung der Schilddrüse liegen könnte. Zwar waren die T_4 -Werte gegenüber der Norm erniedrigt, bewegten sich aber noch im Normbereich. Die T_3 -Levels lagen jedoch im Schnitt deutlich über dem Normmittelwert. Da aber T_3 das einzige lipolytisch wirksame SDH ist (27, 53), spricht dieses Ergebnis eher für günstige SDH-abhängige Stoffwech-

selverhältnisse im Sinne der Lipolysestimulation. Eine Beeinträchtigung dieser Umstände könnte allenfalls in einer verminderten Sensibilität der Fettzelldepots gegenüber der T_3 -Wirkung begründet sein.

V.6. Kalium, Natrium, Harnsäure und Cortisol

Unsere Ergebnisse für Kalium, Natrium und Harnsäure entsprechen den bereits bekannten Befunden bei der Nulldiät (15), sodaß ein verfälschender Einfluß dieser Elektrolyte auf die von uns untersuchten Stoffwechselvorgänge bzw. den Gewichtsverlust auszuschließen ist. Das selbe gilt für die Bedeutung des Cortisols, wo wir mit unseren Befunden ebenfalls ein Ergebnis von früher bestätigen konnten (39).

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Schilddrüsenfunktion bei Adipösen liegt nach Untersuchungen der TSH-Sekretion auf TRH-Injektion, des Gesamttrijodthyronins und des Gesamtthyroxins im Bereich der Norm.
2. Bei einer mit $60 \mu\text{g T}_3$ /die behandelten Gruppe fastender Adipöser zeigte sich gegenüber einer Kontrollgruppe ein Trend zu vermehrter Gewichtsabnahme ab der zweiten Fastenwoche.
3. Eine sichere Aussage über die Lipolysesteigerung durch eine SDH-Therapie während der Nulldiät konnte anhand der NFS- und Glycerinspiegel im Serum nicht gemacht werden. Jedoch ergaben sich für das Glycerin im Serum bei niedrigen Insulinkonzentrationen deutlich höhere Werte in der SDH-behandelten Gruppe, während die NFS-Spiegel der selben Gruppe vermutlich aufgrund gesteigerter Utilisation unter denen der Kontrollgruppe lagen.
4. Bei den vor der Nulldiät diabetischen Patienten verbesserte sich - verbunden mit einer adäquaten Insulinsekretion - die Glukosetoleranz während des Fastens in den Normbereich, während sich die Glukoseassimilation der Patienten mit normaler Stoffwechselausgangslage leicht verschlechterte, jedoch ebenfalls noch im Normbereich lag.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) ANDERSON, J.W., Herman, R.H.: Effect of fasting, caloric restriction and refeeding on glucose tolerance of normal men.
Am.J.Clin.Nutr. 25 (1972) 41
- (2) BENEDICT, F.G.: Study of prolonged fasting.
Carnegie Inst.Publ. 203 (1915) 27
- (3) BJÖRNTORP, P.: Carbohydrate and lipid metabolism in human obesity.
J.Vague: The regulation of adipose tissue mass. Excerpta medica Amsterdam (1974) 185
- (4) BLOOM, W.L.: Fasting as an introduction to the treatment of obesity.
Metabolism 8 (1959) 214
- (5) BRAY, G.A., Goodman, H.M.: Effects of epinephrine on glucose transport and metabolism in adipose tissue of normal and hypothyroid rats.
J.Lipid Research 9 (1968) 714
- (6) BURNS, T.W., Langley, P.: Observations on lipolysis with isolated adipose tissue cells.
J.Lab.Clin.Med. 72 (1968) 813
- (7) BURNS, T.W., Langley, P.: Lipolysis by human adipose tissue: The role of cyclic 3'5'-adenosine monophosphate and adrenergic receptor sites.
J.Lab.Clin.Med. 75 (1970) 983
- (8) BURNS, T.W., Langley, P.: Adrenergic receptors and cyclic AMP in the regulation of human adipose tissue lipolysis.
Proc.Nat.Acad.Sci. 185 (1971) 115
- (9) BURNS, T.W. et al.: Regulation of human lipolysis. In vivo observations on the role of adrenergic receptors.
J.Clin.Invest. 53 (1974) 338

- (10) BUTCHER, R.W.: The role of cyclic AMP in the actions of some lipolytic and anti-lipolytic agents.
Horm. Metab. Res. 2 (1970) Suppl. 2:5
- (11) CHALLONER, D.R., Allen, D.O.: An in vitro effect of triiodothyronine on lipolysis, c-AMP-C¹⁴ accumulation and oxygen consumption in isolated fat cells.
Metabolism 19 (1970) 480
- (12) CONRAD, V. et al.: Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineuse chez l'homme normal et détermination d'un "coefficient d'assimilation glucidique".
Arch. Int. Pharmacodyn. 93 (1953) 277
- (13) DIETERLE, P. et al.: Erfahrungen mit einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum.
Z. Klin. Chem. 5 (1968) 153
- (14) DIETERLE, P.: Praktische Bedeutung der Diabetesvorstadien.
Der Internist 12 (1971) 463
- (15) DITSCHUNEITH, H. et al.: Veränderungen des Stoffwechsels bei Nulldiät.
Der Internist 11 (1970) 176
- (16) DUNCOMBE, W.G.: The colorimetric microdetermination of nonesterified fatty acids in plasma.
Clin. Chem. Acta 9 (1964) 122
- (17) EFENDIC, S., Ostman, J.: Catecholamines and metabolism of human adipose tissue.
Acta med. scand. 187 (1970) 485
- (18) ERHARDT, F. et al.: Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11 (1973) 381
- (19) FAGGIANO, M. et al.: Massive obesity and thyroid function. J. Vague: The regulation of adipose tissue mass.
Excerpta medica Amsterdam (1974) 295

- (20) FAIN, J.N., Rosenberg, L.: Antilipolytic action of insulin on fat cells.
Diabetes 21 (1972) Suppl. 2:44
- (21) FARRANT, P.C. et al.: Insulin release in response to oral glucose in obesity: The effect of reduction of body weight.
Diabetologia 5 (1969) 198
- (22) FLATT, J.P.: Role of the increased adipose tissue mass in the apparent insulin insensitivity of obesity.
Am.J.Clin.Nutr. 25 (1972) 1189
- (23) GALTON, D.J., Bray, G.A.: Studies on lipolysis in human adipose cells.
J.Clin.Invest. 46 (1967) 621
- (24) GILBERT, C.H., Galton, D.J.: The effect of catecholamines and fasting on cyclic-AMP and release of glycerol from human adipose tissue.
Horm.Metab.Res. 6 (1974) 229
- (25) HALES, C.N., Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin antibodies precipitate.
Lancet 1 (1963) 200
- (26) HALL, C.L., Ball, E.G.: Factors affecting lipolysis rates in rat adipose tissue.
Biochem.Biophys.Acta 210 (1970) 209
- (27) HEGNAUER, M.: Vergleich der lipolytischen Wirkung von L- und D-Trilodthyronin auf isolierte Fettzellen der Ratte; Lipolyse isolierter Rattenfettzellen im menschlichen Serum.
Dissertation (1975)
- (28) HEPP, K.D. et al.: Studien zum Wirkungsmechanismus des Insulins am Fettgewebe: Antagonismus zwischen Insulin und lipolytischen Hormonen am Aktivierungssystem der Adenylzyklase.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 78 (1972) 1266

- (29) HOFMANN, G.G. et al.: Der Einfluß des L-Trijodthyronins auf den Glukoseumsatz und die Lipolyse isolierter Fettzellen der Ratte.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77 (1971) 660
- (30) HOFMANN, G.G. et al.: Die Schilddrüsenfunktion bei der Fettleibigkeit und Wirkung einer Schilddrüsenhormontherapie am Fastenden.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 80 (1974) 1346
- (31) HOLLANDER, C.S. et al.: FFA: a possible regulator of free thyroid hormone levels in man.
J.Clin.Endocrinol. 27 (1967) 1219
- (32) HOLLINGSWORTH, D.R. et al.: Quantitative and qualitative effects of triiodothyronin in massive obesity.
Metabolism 19 (1970) 934
- (33) HORN, K. et al.: Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säulenchromatographie.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 13 (1975) 173
- (34) JACKSON, I.D. et al.: The effect of prolonged fasting on carbohydrate and fat metabolism in obesity.
J.Vague Adipose Tissue. Excerpta med.found.Amsterdam (1969) 169
- (35) JEANRENAUD, B. et al.: The influence of lipolysis on energy metabolism of isolated fat cells.
Horm.Metab.Res. 2 (1970) Suppl. 2:76
- (36) KHOO, J.C. et al.: Hormonal regulation of adipocyte enzymes. The effect of epinephrine and insulin on the control of lipase, phosphorylase kinase, phosphorylase and glycogen synthase.
J.Biol.Chem. 248 (1973) 3823
- (37) KREISBERG, G.R. et al.: Insulin secretion in obesity.
New Engl.J.Med. 276 (1967) 314
- (38) KREUTZ, F.H.: Enzymatische Glycerinbestimmung.
Klinische Wochenschrift 40 (1962) 362

- (39) LAMPL,L.: Der Einfluß kleiner Dosen von Schilddrüsenhormonen auf die Gewichtsabnahme und den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel fastender Adipöser.
Dissertation (1973)
- (40) LIEBERMEISTER,H.: Gewichtsreduktion bei Adipositas durch Diät, Medikamente und operative Verfahren.
Klinische Wochenschrift 49 (1971) 125
- (41) MARTINO,E. et al.: Effects of thyrotropin-releasing hormone on serum thyrotropin and thyroxin levels in obesity.
J. Vague The regulation of adipose tissue mass.
Excerpta med. Amsterdam (1974) 295
- (42) MOSKOWITZ,J., Fain,J.N.: Hormonal regulation of lipolysis and phosphorylase activity in human fat cells.
J.Clin.Invest. 48 (1969) 1802
- (43) ODELL,W.D. et al.: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum.
J.Clin.Endocrinol. 25 (1965) 1179
- (44) OPIE,L.H., Walfish,P.G.: Plasma FFA concentration in obesity.
New Engl.J.Med. 268 (1963) 757
- (45) RABINOWITZ,J.L., Myerson,R.M.: The effects of triiodothyronin on some metabolic parameters in obesity.
Metabolism 16 (1967) 68
- (46) RANDIE,P.J. et al.: The glucose-free fatty acid-cycle.
Lancet 1 (1963) 765
- (47) ROSENQUIST,U.: Influence of the hypothyroid state on lipolysis in human adipose tissue in vitro.
Acta med. scand. 189 (1971) 381
- (48) ROSENQUIST,U.: Inhibition of noradrenalin-induced lipolysis in hypothyroid subjects by increased α -adrenergic responsiveness.
Acta med.scand. 192 (1972) 353

- (49) SABEH, G. et al.: Therapie of obesity with starvation and desiccated thyroid.
Metabolism 14 (1965) 603
- (50) SALANS, L.B. et al.: The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensivity in the carbohydrate intolerance of human obesity.
J.Clin.Invest. 47 (1968) 153
- (51) SANDHOFER, F. et al.: Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Schilddrüsenüberfunktion.
Klinische Wochenschrift 44 (1966) 1389
- (52) SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klinische Wochenschrift 39 (1961) 1244
- (53) SCHNEIDER, G.: Stoffwechseluntersuchungen an der isolierten menschlichen Fettzelle.
Dissertation (1974)
- (54) SCHREIBMANN, P.H. et al.: Effect of antilipolytic compounds on cyclic 3'5'-adenosine monophosphate activation of adipose tissue lipolysis.
Diabetes 20 (1971) 146
- (55) SCRIBA, P.C. et al.: Zur Frage der Schilddrüsenfunktion bei Adipositas.
Klinische Wochenschrift 45 (1967) 323
- (56) SCRIBA, P.C. et al.: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung.
Z.anal.Chem. 252 (1970) 284
- (57) SPENCER-PEETS, J. et al.: A new method for plasma cortisol determination.
J.Endocrinol. 31 (1965) 235
- (58) VAGUE, PH. et al.: Plasma insulin levels in human obesity.
J.Vague, Adipose tissue, Excerpta med. Amsterdam (1969) 203

- (59) VAUGHAN,M.: An in vitro effect of trijodothyronin on rat
adipose tissue.
J.Clin.Invest. 46 (1967/ 1482
- (60) YALOW,R.S., Berson,S.A.: Immunoassay of endogenous plasma
insulin in man.
J.Clin.Invest. 39 (1960) 1157

Mein Dank gilt allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit behilflich waren, insbesondere Herrn Prof.Dr. Peter C. SCRIBA für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. G.G. HOFMANN für seine nie ermüdende Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich auch meinem Bruder REINHARD und dem Geographischen Verlag Heinz FLEISCHMANN KG, Starnberg, für die Anfertigung der Zeichnungen und Fräulein F. HAAG für die Herstellung der Abbildungen.

LEBENS LAUF

Name : Strohmeier

Vorname : Elmar Konrad

Geburtsdatum: 25.5.1950

Geburtsort : Bad Reichenhall

Vater : Strohmeier Karl, Rektor

Mutter : Strohmeier Hildegard, geb.Kellner, Hausfrau

Ausbildung : 1956-1960 Volksschule Marzoll
1960-1962 Karlsgymnasium Bad Reichenhall
1962-1969 Albert-Einstein-Gymnasium München mit
Erlangung der Hochschulreife 1969
1969-1976 Studium der Humanmedizin an der Ludwig
Maximilians-Universität München
1970 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1972 Ärztliche Vorprüfung
1975 Ärztliche Prüfung

Derzeit : Medizinalassistent am Städtischen Krankenhaus
Bad Reichenhall

